



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clinica Universitária de Medicina II

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Acidose Tubular Renal e Nefrotoxicidade associada à Terapêutica Antirretroviral

Magda Joana Ponta Garça

Orientador: Dr. Luís Santos Pinheiro

Junho de 2016

Abstract

The toxicity of antiretroviral drugs is a subject that has acquired great importance in the treatment of HIV patients. HAART therapy increases survival of patients infected with HIV and as a result there is an increased incidence of co-morbidities. Antiretroviral therapy may cause nephrotoxic effects directly such as tubulopathy; and indirectly, by drug interactions. This paper is a case-driven review of renal adverse effects of antiretroviral drugs. We present a representative clinical case of renal tubular acidosis as a side effect of antiretroviral drugs, particularly the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Abacavir and Lamivudine), well documented with Tenofovir. The identification of patients with pre-existing chronic kidney disease is crucial for an individualized treatment and avoid potentially nephrotoxic drugs. Despite the risk of nephrotoxicity, the benefits of antiretroviral therapy are indisputable so they should never be discontinued.

Resumo

A toxicidade da terapêutica antiretroviral é um assunto que adquiriu grande importância no tratamento de doentes infectados pelo VIH. A terapêutica HAART aumenta a sobrevivência de doentes infectados com VIH e como consequência existe o aumento da incidência de comorbilidades. Os antiretrovirais podem causar efeitos nefrotóxicos directos como alterações tubulares; e indirectos, por interações medicamentosas. Este trabalho faz uma revisão dos efeitos adversos renais dos agentes antiretrovirais. Foi utilizado um caso clínico representativo, que evidencia acidose tubular renal como efeito adverso dos antiretrovirais, nomeadamente dos nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (Abacavir e Lamivudina), estando bem documentada com o Tenofovir. A identificação de doentes com doença renal crónica pré-existente é crucial para um tratamento individualizado e evitar fármacos potencialmente nefrotóxicos. Apesar do risco nefrotóxico, os benefícios da terapêutica antirretroviral são incontestáveis pelo que a mesma nunca deva ser suspensa.

Introdução

A síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA) surgiu como doença emergente e fatal nos anos 80. A identificação do retrovírus - Vírus da imunodeficiência humana (VIH) como agente causador foi a chave para o controlo da doença. A descoberta das fases de replicação, como também o ciclo de vida do vírus nas células T CD4+ permitiu a identificação de potenciais alvos terapêuticos, quer para alterar, quer para atrasar a replicação viral (1).

A introdução da terapêutica antirretroviral (TARV) reduziu significativamente a morbilidade e mortalidade relacionada com o VIH. A infecção VIH tornou-se uma doença crónica o que resultou na utilização a longo prazo dos antirretrovirais. Devido a um maior controlo da doença com a diminuição das infecções oportunistas, e da mortalidade associada às mesmas, a toxicidade potencialmente relacionada com os fármacos é, actualmente, reconhecida como uma questão de relevância crescente (2).

A terapêutica antirretroviral inclui diversas classes de fármacos, que variam segundo o mecanismo de acção. Uma das classes mais utilizadas são os Análogos de Nucleótidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NITR) que inclui a Zidivudina (AZT), Lamivudina, Didanosina, Estavudina, Abacavir (ABC) e Tenofovir (TDF).

Um dos esquemas terapêuticos mais utilizados é a combinação de dois NITR's com um fármaco da classe dos Não-Nucleótidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNITR): Efavirenze, Etravirina; Inibidor da Integrase ou com um Inibidor da Protease (IP).

Existe outras classes como os Inibidores da Protease (IP) (p.e. Indinavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, Tipranavir); os Inibidores da Integrase (Raltegravir, Elvitegravir); o Inibidor de Entrada (Maraviroc) e o Inibidor de Fusão (Enfuvirtide), estes últimos são utilizados com menor frequência (1).

Recomenda-se que o esquema de TARV seja composto por 3 fármacos: 2 NITRs, associados a um NNITR, IP, potenciado por Ritonavir (IP/r) ou, mais recentemente, a um Inibidor da Integrase.

Os fármacos mais antigos são substituídos por novos, mais eficazes, menos tóxicos, com menor número de tomas diárias e dose terapêutica necessária. O aumento do número de fármacos disponíveis proporciona um tratamento dirigido e individualizado. Apesar da eficácia dos actuais esquemas antirretrovirais, uma carga

viral residual permanece, pelo que a descontinuação da terapêutica, mesmo que temporária, resulta num potencial aumento da replicação viral. Assim, para manter uma supressão viral eficaz é necessário um tratamento continuado, indefinidamente, que pode tornar-se difícil para os doentes com infecção VIH assintomáticos. A má adesão terapêutica pode levar ao aparecimento de resistências farmacológicas, limitando opções futuras de tratamento (3).

O tratamento a longo prazo com esquemas combinados é difícil de sustentar devido aos problemas que surgem relacionados com a toxicidade e adesão. Todos os antirretrovirais têm efeitos adversos a curto e a longo-prazo (4).

Cada classe tem os seus efeitos adversos, os NITR's têm como efeitos secundários mais frequentes: acidose láctica, que se manifesta por fadiga, taquipneia, náuseas, elevação do *anion gap* e dos níveis de lactato sérico; lipodistrofia e hiperlipidémia. (4). O Abacavir é normalmente associado à Lamivudina e pode provocar uma reacção de hipersensibilidade, que se ocorrer, motiva suspensão imediata do fármaco. Esta reacção está associada à presença do alelo HLA-B 5701, como tal é necessário testar a presença do mesmo antes do início do tratamento. O Tenofovir provoca alterações renais: glicosúria, hipofosfatémia, aumento da creatinina e potencia a ocorrência de necrose tubular aguda (3).

Os NNITR associam-se a sintomas neuropsiquiátricos; hepatotoxicidade e hipersensibilidade (3).

Os IP têm como efeitos secundários a intolerância gastrointestinal (náuseas e diarreia), hiperglicémia e lipodistrofia. A lipodistrofia pode ser dividida em duas vertentes: lipoatrofia, que clinicamente se manifesta pela perda de tecido adiposo na face e extremidades e lipohipertrofia, caracterizada pela acumulação de tecido adiposo na região dorsocervical ("*buffalo hump*") e abdómen. Num esquema terapêutico baseado em IP, são necessárias adoptar medidas, nomeadamente, tratar a dislipidémia e Diabetes mellitus. A alteração da terapêutica baseada em IP para uma terapêutica baseada em NNITR resultará numa melhoria da lipodistrofia, dislipidémia e resistência à insulina. A co-infecção com o vírus da hepatite C e a toma de IP apresentam um risco acrescido de hepatotoxicidade (4).

Em relação a outros antiretrovirais, como o Maraviroc (Inibidor de Entrada), está associada a ocorrência de nasofaringite, bronquite e candidíase esofágica; e o Raltegravir (Inibidor da Integrase), apresenta um risco acrescido de miopatia e rabdomiólise (3).

As doses e efeitos secundários das 3 classes encontram-se na Tabela 1, presente nos anexos.

Desde da introdução da terapêutica HAART, houve uma redução significativa da morbilidade e mortalidade associada à infecção VIH e vários efeitos adversos renais foram reconhecidos (5).

Objectivo

Rever os efeitos adversos renais da terapêutica antirretroviral tomando como ponto um caso clínico ilustrativo.

Caso clínico

Mulher, 75 anos, caucasiana, nacionalidade Portuguesa, natural e residente em Lisboa, reformada (profissão anterior: doméstica), internada por anemia e acidémia metabólica.

Trata-se de doente com antecedentes prévios de infecção VIH-1 e linfoma não-Hodgkin, que recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de cansaço para pequenos/médios esforços, associado a diminuição de força nos membros inferiores, com agravamento progressivo nas últimas semanas. Nega dor torácica, sintomatologia gastrointestinal ou génito-urinária ou perdas hemáticas de qualquer tipo.

No exame objectivo a doente encontrava-se sonolenta, mas facilmente despertável, sem alterações neurológicas focais. Mucosas descoradas, hidratadas, anictéricas e acianóticas. Hemodinamicamente estável (TA: 134/49 mmHg; FC: 80 bpm; TT: 37.8°C). Auscultação pulmonar sem alterações. Auscultação cardíaca: S1 e S2 rítmicos e regulares, sopro sistólico audível em todo o pré-córdio. Abdómen e membros inferiores sem alterações.

Relativamente à infecção VIH, assinala-se o diagnóstico há cerca de 15 anos (contágio provável por via sexual) com seguimento regular em consulta de medicina interna, cumprindo terapêutica com Lamivudina, Abacavir e Efavirenze. Virémia VIH-1 persistentemente negativa e linfócitos T CD4+ >800.

Relativamente ao diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin, assinala-se diagnóstico há cerca de 15 anos, com realização de 4 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) com remissão da doença (última avaliação 2 meses antes).

A medicação habitual da doente incluía: Efavirenze 600mg 1id, Abacavir 600mg, Lamivudina 300mg 1id, Gabapentina 300mg 3id, Omeprazole 20mg 1id, Losartan+Hidroclorotiazida 50/12.5mg 1id, Mianserina 30mg 1id, Rosuvastatina 5mg 1id, Clonixina e Diclofenac em SOS.

Da avaliação laboratorial efectuada destaca-se anemia grave normocítica (Hb 4.8g/dL; VGM 93.6fL; HGM 28.1pg) sem alterações nas outras séries, creatinina 1.2mg/dL; ureia 47mg/dL; LDH 377UI/L; ALT 20UI/L; AST 44UI/L; Bilirrubina Total 0.2mg/dL, acidémia metabólica (pH 7.33; pCO₂ 27.7mmHg; pO₂ 83.5mmHg; HCO₃ 15.8mmol/L; Lactatos 4mg/dL; Anion Gap 12.1mmol/L; Excesso de base:10.5mmol/L).

A doente ficou internada com os seguintes problemas à admissão:

1. Acidémia metabólica com anion gap normal
2. Anemia grave normocítica normocrómica
3. Infecção VIH-1
4. Diagnóstico prévio de linfoma não-Hodgkin
5. Elevação de β_2 -microglobulina
6. Hipertensão arterial sistémica
7. Dislipidémia

Colocaram-se as hipóteses de diagnóstico de:

1. Recidiva de doença hematológica;
2. Doença hematológica de novo (mielodisplasia);
3. Acidémia metabólica por perda intestinal de HCO₃;
4. Acidose tubular renal.

Da avaliação complementar adicional destaca-se:

- Avaliação laboratorial: Ferro 15.1ug/dL; CTFF 287ug/dL; Saturação da Tranferrina 5%; Ferritina 21.2ng/mL; Vitamina B12 259pg/mL; Ácido fólico 2.4ng/mL; Haptoglobina 290mg/dL; Eritropoetina 116mIU/mL; VS 53mm; β_2 -microglobulina 7mg/L.
- Mielograma: Medula óssea normocelular. Relação mieloide eritroide conservada. Séries mieloide, eritroide e megacariocítica sem alterações. Linfócitos 7%. Plasmocitos 1%. Ausência de sideroblastos.
- Endoscopia digestiva alta: sem alterações significativas.

- Colonoscopia: Lesão proliferativa com áreas de hemorragia em metade da circunferência do cólon (ângulo esplênico).
- Tomografia Computorizada Toraco-Abdomino-Pélvica: sem evidência de adenopatias ou lesões metastáticas.

Estabeleceu-se assim o diagnóstico de Neoplasia do Cólon com anemia ferropénica associada.

Persiste contudo a necessidade de esclarecimento do quadro de acidémia metabólica com anion gap normal. Segue-se uma tabela que enumera as causas de acidémia metabólica com anion gap normal.

Causas de acidose tubular com anion gap normal
I) Perda de bicarbonato gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> A. Diarreia B. Pancreatite C. Ureterosigmoidostomia, loop jejunal D. Fármacos: Cloreto de sódio, Sulfato de Magnésio e Colestiramina
II) Acidose renal
<ul style="list-style-type: none"> A. Hipocaliémia <ul style="list-style-type: none"> 1. ATR Proximal (tipo 2) - induzida por fármacos: Acetazolamida, Topiramato 2. ATR Distal (clássica)- Induzida por fármacos: Anfotericina B, Ifosfomida B. Hipercaliémia <ul style="list-style-type: none"> 1. ATR tipo 4 <ul style="list-style-type: none"> a. Deficiência de Mineralocorticoides b. Resistência aos Mineralocorticoides (PHA I, autossómico dominante) c. Défice de Voltagem (PHA I, autossómico recessivo e PHA II) d. Doença tubulointersticial C. Normocaliémia <ul style="list-style-type: none"> 1. DRC
III) Hipercaliémia induzida por fármacos
<ul style="list-style-type: none"> A. Diuréticos poupadores de potássio (amiloride, espironolactona) B. Trimetopim C. Pentamidine D. IECA's e ARA's E. Anti-inflamatórios não esteroides F. Inibidores da calcineurina

(adaptada de Harrison's Principles of Internal Medicine ,19th Ed).

As causas mais prováveis perante o caso em apreço incluem a Acidose Tubular Renal (ATR) tipo 1 (distal), ATR tipo 2 (proximal) e ATR tipo 4 (hipoaldosteronismo).

Para esclarecimento etiológico do quadro de acidose metabólica supramencionado destaca-se:

- Análises laboratoriais: Fósforo 2.3mg/dL; Cálcio 7.9mg/dL; Magnésio 1.6mg/dL; 25-OH Vit D 12.5ng/mL; PTH 106pg/mL.
- Gasimetria arterial (seriada): pH 7.33; pO₂ 27.7mmHg; pCO₂ 83.5mmHg; HCO₃ 15.8mmol/L; Lactatos 4mg/dL; Na⁺ 143mmol/L; K⁺ 3.8mmol/L; Cl⁻ 123mmol/L; Anion Gap 12.1mmol/L; Excesso de base:10.5mmol/L.
- Urina 24horas: pH 6.0, Sódio 32mmol; Potássio44mmol; Cloreto 29mmol; Anion gap urinário 68mmol/L; Fósforo 239mg; Cálcio15.2mg; Magnésio 29.3mg; Creatinina 458mg; Glicose 35mg; Osmolalidade 362mOsm/KgH₂O.

Conclui-se assim que a acidose tubular renal verificada nesta doente tem as seguintes características: anion gap urinário aumentado, sem glicosúria, hiperfosfatémia ou hipercaliémia;, sugerindo diminuição da excreção de NH₄⁺ e não perda de valências básicas. Pelo que se enquadra numa ATR distal tipo 1 (clássica).

A ATR distal (tipo 1) poderá ser primária, com padrão autossómico dominante e/ou recessivos; ou secundária, tendo como causas: fármacos, doença autoimune, hipercalcúria, uropatia obstrutiva ou rejeição ao transplante renal (10).

Exclui-se, à partida, uma causa primária. Para exclusão das causas secundárias destacam-se os seguintes elementos complementares:

- Auto-anticorpos (ANA, anti-dsDNA, anti-MPO e anti-PR3) e Factor reumatoide negativos
- A doente não se encontra medicada com Ifosfamida, Anfotericina B ou Lítio, e sem história de exposição/consumo de tolueno.
- Ausência de hipercalcúria.
- ECA e TC-Corpo sem alterações.
- Doente não transplantada, sem derivação urológica, uropatia obstrutiva ou alterações renais.

Concluiu-se que nenhuma das causas secundárias possíveis para a ATR distal parece ser a origem. Assim, foram consideradas e investigadas hipóteses adicionais:

1. Nefropatia associada a HIV;
2. Toxicidade farmacológica (doente sob terapêutica antiretroviral: Lamivudina, Abacavir e Efavirenze);
3. Síndrome paraneoplásica;
4. Tóxicos desconhecidos.

Não excluindo a possibilidade de iatrogenia medicamentosa por antiretrovirais (Lamivudina ou Abacavir), procedeu-se à alteração do esquema terapêutico. O Tenofovir não é opção terapêutica devido à associação frequente a toxicidade renal. Conclui-se que a melhor opção seria um esquema excluindo os NITR's, pelo que iniciou o seguinte esquema: Raltegravir (400mg 2id) e Darunavir (400mg 2id) associado ao Ritonavir (100 mg 1id) e Efavirenze 600mg 1id.

Após a esta alteração assistiu-se a uma melhoria progressiva com resolução da acidémia metabólica no prazo de 7 dias e subida progressiva do bicarbonato sérico, sem recorrência do quadro após 6 meses.

Discussão

Com o aumento do uso da terapêutica antirretroviral, a doença renal tornou-se uma entidade cada vez mais importante no curso da doença viral. A doença renal é um risco independente para a progressão para SIDA e mortalidade em geral (6).

Na era da TARV, com a redução significativa da mortalidade e do risco da progressão para SIDA, surgem complicações associadas ao tratamento a longo prazo e ao prolongamento da doença (5).

A doença renal tornou-se um aspecto importante no tratamento dos doentes com VIH, o cálculo da TFG deve fazer parte da monitorização e, principalmente, deve ser estimada previamente ao início do tratamento com ARV (7).

Em doentes com baixa massa muscular (idosos, mulheres e doentes crónicos) a disfunção renal pode não ser reconhecida, avaliando apenas a creatinina sérica. Assim a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é o dado mais correcto para avaliar a função renal. A TFG é definida pelo volume de sangue filtrado dos capilares glomerulares para a cápsula de Bowman por unidade de tempo. As fórmulas mais utilizadas para o cálculo da TFG estimada são as de Crockcroft- Gault, MDRD e mais recentemente a fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (8).

A interação entre fármacos co-administrados é um dos mecanismos de nefrotoxicidade induzida pela TARV. Vários antiretrovirais podem interagir com outros fármacos, sinergicamente, agravando a função renal por indução ou inibição do citocromo P450 ou dos transportadores tubulares renais. (5)

A tubulopatia surge nos doentes sob TARV, como efeito adverso dos NITR's, nomeadamente Estavudina e Lamivudina. A acidose tubular renal pode agravar com o tratamento com co-trimoxazole, associado a hipercaliémia (9).

Apesar de existir maior evidência que o TDF conduz a acidose tubular renal (ATR), outros antiretrovirais como Lamivudina, utilizada no caso clínico representativo, causam ATR. O termo acidose tubular renal aplica-se ao grupo de defeitos dos transportadores responsáveis pela reabsorção do bicarbonato (HCO_3^-), ao nível do túbulo contornado proximal; ou excreção do ião hidrogénio (H^+), ao nível do nefrónio distal; ou ambos (10).

A Acidose tubular renal é classificada em 3 principais categorias, segundo as suas diferenças fisiopatológicas e clínicas: ATR proximal (tipo 2), ATR distal (tipo 1) e ATR hipercaliêmica (tipo 4) (10).

A ATR proximal é caracterizada pela redução absorção de bicarbonato (HCO_3^-) renal. Os mecanismos da acificação urinária distal permanecem intactos face à redução de HCO_3^- sérico, com a excreção adequada de NH_4^+ . Contudo, quando o HCO_3^- sérico é normalizado com terapêutica alcalina, o nefrônio distal é incapaz de controlar a grande quantidade de bicarbonato. Como consequência, a urina torna-se significativamente alcalina. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a defeitos tubulares proximais, nomeadamente ao Síndrome de Fanconi. (10).

Em relação à ATR hipercaliêmica (tipo 4), esta surge no contexto da diminuição da amoniogénese e caracteriza-se por uma capacidade normal de acidificar a urina após uma sobrecarga de ácido, através da redução da excreção de NH_4^+ . A redução da produção de NH_3 tem como causas: hipercaliémia, resistência ou défice de aldosterona (10).

A ATR distal em doente VIH positivos surge no contexto de terapêutica anti-retroviral e hipergamaglobulinémia. É caracterizada pela incapacidade do rim excretar o ião hidrogénio, o que resulta na retenção do mesmo e consequente acidose metabólica com anion gap normal. O pH urinário >5.5 , na presença de acidose sistémica é característico de ATR distal (10,11).

ATR distal pode ser primária/hereditária ou secundária/adquirida. Na ATR distal primária, a excreção fraccional de HCO_3^- urinário, sob valores de bicarbonato sérico normais, não devem exceder o 5%. Uma perda acrescida indica a presença de um defeito de reabsorção de HCO_3^- associado. Nas crianças observa-se atraso de crescimento, poliúria, hipercalcúria, nefrocalcinose, litíase e hipocaliémia. Terapêutica alcalina preserva a função renal (10).

Relativamente ATR distal secundária, surge por defeito ou ausência na actividade H^+ -ATPase das células alfa intercaladas, ao nível do nefrônio distal. Nos adultos, desenvolve-se como consequência a doenças autoimunes, hipergamaglobulinémia, doença hepática crónica ou a rejeição de transplante renal. Doentes normalmente tem normo-hipocaliémia, contudo, quando existe um defeito dependente-voltagem tem hipercaliémia associada (10,11).

O diagnóstico precoce é imperativo para evitar complicações graves como distúrbios metabólicos e eletrolíticos (11).

A distinção entre ATR proximal e distal é rapidamente objectivada com a avaliação do anion gap urinário e gap osmolar.

Quando a urinoanálise de um doente com acidose metabólica hiperclorémica, apresenta um anion gap urinário negativo ou um gap osmolar inferior a 100 mmol/L são alterações características de perda gastrointestinal ou renal de bicarbonato; ou por ingestão de ácido. O diagnóstico definitivo de ATR proximal é evidenciado por: pH urinário e bicarbonato sérico diminuído, pela presença de PCO₂ urinário normal e uma excreção urinária elevada de HCO₃⁻ com níveis de bicarbonato sérico normais.

Quando um doente com acidose metabólica hiperclorémica tem um anion gap urinário aumentado e um gap osmolar inferior a 100 mmol/L, um defeito a nível distal da acidificação urinária deve ser suspeitado. Se normo/hipocaliémia, a demonstração da incapacidade de diminuir o pH urinário para valores inferiores a 5.5 após a administração de furosemida estabelece o diagnóstico de ATR distal. A pesquisa de nefrocalcinose por ecografia e a medição de cálcio e citrato urinário são os próximos passos na marcha diagnóstica da ATR distal. Se hipercaliémia e pH urinário inferior a 5.5, estamos perante uma ATR hipercaliémica (tipo 4). Neste contexto, é importante a determinação da renina, aldosterona e a investigação de uma possível nefropatia de base (10).

O tratamento da ATR baseia-se na correção dos distúrbios electrolíticos e metabólicos, bem como, prevenir as complicações associadas: hipocaliémia, osteoporose, nefrocalcinose e nefrolitíase. Terapêutica alcalina, suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio (Espironolactona) podem ser utilizados (11).

No geral, ATR deve ser suspeitada se presença de acidose metabólica acompanhada a hiperclorémia e um anion gap plasmático normal, num doente sem evidência de perdas gastrointestinais de HCO₃⁻, ingestão de ácido ou medicado com Acetazolamida (10).

Face ao caso clínico representativo, em que o doente apresenta uma acidose tubular renal, como terapêutica alternativa o Tenofovir (TDF) não seria o mais adequado. Contudo o TDF é o NITR que conduz mais efeitos nefrotóxicos evidenciados e descritos na literatura. Assim, sabendo o seu mecanismo de ação nas células tubulares renais, pode-se de forma semelhante, deduzir que outros antiretrovirais da mesma classe podem provocar tubulopatia em menor escala, como a Lamivudina.

O Tenofovir (TDF) é um NITR, estruturalmente semelhante a fármacos nefrotóxicos como o Adefovir e o Cidofovir.

O TDF é eliminado quase inalterado pela urina, por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular proximal. As interações medicamentosas actuam nos transportadores a nível tubular, resultando na entrada excessiva ou eliminação reduzida do fármaco das células tubulares (12).

O Tenofovir tem uma segurança global positiva. Os sintomas gastrointestinais são os principais efeitos adversos, no entanto a disfunção renal é o efeito mais grave (14). A nefrotoxicidade do TDF é caracterizada pela lesão das células tubulares proximais, que conduz a Síndrome de Fanconi, LRA e DRC (12).

A maioria dos casos de nefropatia associada ao TDF identifica-se a Síndrome de Fanconi parcial ou completo, associado à redução ou não da TFG. A sua forma completa caracteriza-se por: acidose tubular renal, glicosúria com normoglicémia, aminoacidúria, hipofosfatémia, hipouricémia e proteinúria tubular. B2-microglobulinúria é prevalente em doentes sob TDF, com TFG normal. A disfunção tubular, geralmente, antecede o declínio da função glomerular (12).

O principal alvo de toxicidade do TDF são as células tubulares proximais devido ao seu conjunto de transportadores celulares responsáveis pela acumulação do fármaco. Estudos actuais sugerem que a mitocôndria é o organelo alvo da toxicidade. A disfunção mitocondrial pode ser causada por três mecanismos: défice ou deleção do gene mitocondrial; défice ou deleção dos genes nucleares; e lesão estrutural ou perda de função.

O TDF é considerado um fraco inibidor da DNA polimerase γ mitocondrial, em relação ao Adefovir e Cidofovir. A inibição do mtDNA polimerase γ , codificado pelo gene POLG, tem um papel relevante na toxicidade mitocondrial.

Em relação aos antiretrovirais pertencentes à classe dos NITR's inibem a DNA polimerase γ , enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial (mtDNA). A deleção do mtDNA está demonstrada em casos de miopatia induzida pelo Zidovudine e pode ser responsável por outros efeitos adversos provocados pelos NITR's (9).

Relembrando o caso clínico representativo, pensa-se que a disfunção tubular resultou da depleção do mtDNA nas células tubulares renais induzida pela Lamivudina.

A nefrotoxicidade associada ao TDF pode ser detectada através de alterações urinárias, nomeadamente, presença de glicosúria, B2-microglobulina, aminoacidúria, hiperfosfatúria e hiperuricemia (12).

O tratamento mais eficaz é a suspensão do fármaco que conduz a uma recuperação completa ou parcial da função renal. A detecção precoce da nefrotoxicidade é a chave para evitar a lesão túbulo-intersticial irreversível.

Teoricamente, a nefroprotecção pode ser conseguida ao impedir a entrada ou facilitar a saída do fármaco das células tubulares proximais e, por último, administrar fármacos que protegem as células. O Procebenib , Inibidor da hOAT1, previne a toxicidade provocada pelo Cidofovir e talvez também tenha o mesmo efeito sob o TDF, contudo apresenta efeitos adversos. A Rosiglitazona tem efeitos protectores tubulares provada em animais , no entanto existe dúvidas em relação aos seus efeitos cardiovasculares. Outra abordagem é a modificação molecular do fármaco, de forma a reduzir a entrada do mesmo nas células tubulares, assim surgiu o hexadeciloxypropyl tenofovir (CMX157) que se encontra em estudo (13).

Assim sendo, a utilização do TDF está associado a lesão tubular proximal, frequentemente, sem sinais de dano da função glomerular. Recomenda-se a monitorização periódica de sinais de lesão tubular em doente VIH sob TDF e considerar a alteração da terapêutica na presença de deterioração progressiva da função renal (13).

A terapêutica HAART aumenta a sobrevivência de doentes infectados com VIH e como consequência existe o aumento da incidência de comorbilidades (14).

De tal forma é importante distinguir e alertar os clínicos da possibilidade de surgir nefrotoxicidade farmacológica, pelo uso de antirretrovirais a longo-prazo, da patologia renal associada à própria infecção VIH crónica.

A Nefropatia associada ao VIH (HIVAN), LRA e Doença renal crónica (DRC) são as principais complicações associadas à infecção VIH per si.

HIVAN é uma forma de doença glomerular, caracterizada por Síndrome nefrótico, Esclerose glomerular segmentar focal e uma rápida progressão para estágio estágio V da DRC (7). O diagnóstico definitivo de HIVAN é estabelecido por biópsia renal e confirmação histológica (8).

A terapêutica HAART parece inibir o desenvolvimento da HIVAN para DRC e consequentemente para o Estádio Terminal da doença renal (ESRD) (14).

Na era pré-HAART, doentes com HIVAN apresentavam tipicamente síndrome nefrótica com proteinúria mas sem edema periférico, apesar da grave hipoalbuminémia, e microhematúria. Durante a era-HAART, a maioria dos doentes tem a infecção controlada, a nefropatia apresenta-se sob a forma de DRC, hipertensão arterial, proteinúria glomerular e rins de dimensões preservadas.

HIVAN é classificada pela OMS como uma doença definidora de SIDA, como tal deve ser iniciada TARV independentemente da contagem das células T CD4+.

A literatura actual aconselha o uso de Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) na presença de proteinúria e hipertensão arterial. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomenda que em doentes sob terapêutica HAART, com deterioração da função renal, sem evidência de infecção activa, deve ser considerado um curto esquema de corticoterapia (8).

No diagnóstico de disfunção renal é essencial diferenciar entre lesão renal aguda (LRA) e doença renal crónica.

A LRA é definida como uma síndrome clínica caracterizada pela descida abrupta da TFG em dias ou semanas. O *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) define LRA, com uma redução abrupta, em 48 horas, da função renal, com um aumento de creatinina sérica maior ou igual a 0.3 mg/dL, uma percentagem de aumento superior a 50%, ou uma redução da excreção de urina (oligúria inferior a 0.5 ml/kg/h por mais de 6 horas) (8).

A LRA, em doentes com infecção VIH, ocorre por causas semelhantes à população geral não infectada: causas pré-renais, intrínsecas e pós-renais (15).

Fármacos como a Pentamidine, Anfotericina B, aminoglicosídeos, contraste radiológico e os antirretrovirais como o Indinavir, Tenofovir e Nevirapina estão associados a LRA intrínseca. O tratamento com Indinavir associa-se com nefrolitíase, nefrite intersticial, leucocitúria e disfunção renal. O Tenofovir relaciona-se com toxicidade tubular proximal; e a Nevirapina causa nefrite intersticial alérgica, *rash* e alterações hepáticas. A sintomatologia e disfunção renal resolvem com a suspensão do fármaco (16).

As infecções são consideradas as causas principais de LRA em doentes VIH, nomeadamente infecções oportunistas, na “post-HAART era” (16).

A doença renal crónica define-se por: evidência de lesão renal que persiste por 3 ou mais meses. Doentes VIH com DRC respondem bem à terapêutica HAART, com o aumento da TFG e a melhoria da proteinúria (8).

Complicações metabólicas, doenças renais e cardiovasculares surgiram como importantes complicações associados aos doentes infectados sob HAART. Infecções oportunistas tornaram-se a causa principal de morte nestes doentes (17).

Aproximadamente 25% dos doentes VIH, sob terapêutica HAART, desenvolvem lesão tubular sem alterações glomerulares. A lesão tubular está associada a idade avançada, elevados valores de Proteína C reactiva (PCR) e a coexistência de Diabetes mellitus. A alteração da circulação renal, outras alterações estruturais e funcionais que ocorrem no rim diabético, são responsáveis pela lesão tubular renal. A hipóxia túbulo-intersticial, presente nos doentes diabéticos, é um importante sinal prévio do desenvolvimento de doença renal (7).

Como os efeitos nefrotóxicos nem sempre são previsíveis, é possível identificar doentes que possam ter certos factores de risco como: idade avançada, raça negra, diabetes mellitus, doença renal prévia, doença hepática e co-infecção com VHC. Consensos recentes, recomendam o *screening* inicial para doença renal crónica em todos os doentes quando diagnosticados com a infecção VIH (8).

Modificações farmacocinéticas devem ser realizadas de acordo com a TFG, bem como ajustes da dose. A detecção de proteinúria aponta para DRC e identifica doentes com risco acrescido para nefrotoxicidade. Outros factores como a administração concomitante de agentes nefrotóxicos podem predispor para os efeitos nefrotóxicos do antiretrovirais (8).

Recomendações

Todos os doentes quando diagnosticados com infecção VIH, é crucial avaliar a existência de doença renal de base, através da pesquisa de proteinúria e do cálculo estimado da função renal. Se não existir evidência de proteinúria numa avaliação inicial, doentes com risco acrescido (raça negra, células CD4+ <200 cel/ul, RNA VIH >4000 cópias/ml, diabéticos, hipertensão arterial e co-infecção hepatite C), deve-se realizar *screening* anual.

A maioria dos antirretrovirais não apresentam toxicidade renal, contudo a lesão renal associada aos fármacos ocorre, sendo necessário a distinção desta das seguintes: progressão da Nefropatia associada ao VIH (HIVAN); doenças renais relacionadas com o VIH; doenças renais provocadas por outras infecções (hepatite C);

doenças proliferativas; e doenças renais que não estão relacionadas com o VIH ou com o seu tratamento.

Em doentes com nefropatia, a pressão arterial deve estar controlada, com valores inferiores a 125/75 mmHg. Tratamento com IECA's são a primeira escolha para doentes com proteinúria (17).

Em doentes com disfunção renal, várias alterações terapêuticas estão recomendadas: o *screening* prévio ao início da TARV está recomendado pela *HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America* com modificações subsequentes da dose em doente com TFG <60ml/min; os NITR são eliminados predominantemente pela via renal, assim requere-se redução da dose;. À excepção da Nevirapina e o Indinavir, os NNITR, IP e os Inibidores de Fusão são, primariamente, de excreção hepática, não sendo necessários ajustes da dose.

Conclusão

A identificação de doentes com doença renal crónica pré-existente é crucial para um tratamento individualizado: alterar a dose terapêutica consoante função renal, monitorizar e evitar fármacos potencialmente nefrotóxicos. Apesar do risco nefrotóxico, os benefícios da terapêutica antirretroviral são incontestáveis pelo que a mesma nunca deva ser descontinuada. O aumento da TFG associada à supressão da carga viral provocada pela terapêutica pode negatizar os efeitos que algum antirretroviral possa provocar na função renal. (5)

A TARV apresenta uma enorme eficácia, contudo poderá ser comprometida devido à não-adesão. Para otimizar a adesão, é necessário focar na prevenção de efeitos adversos e sensibilizar os clínicos ao desenvolvimento de síndromes associados ao uso dos antirretrovirais (4).

A TARV aumenta longevidade dos doentes infectados com VIH, contudo, como consequência, a DRC tornou-se uma complicação na população em questão. A TARV pode causar efeitos nefrotóxicos directos, por induzir nefrite intersticial aguda, nefrolitíase, e alterações tubulares; e indirectos, por interações medicamentosas. (5)

O aparecimento de doença renal em doentes VIH sob TARV, demonstra a importância da identificação precoce de doentes de risco. A utilização de análises à urina como meio de diagnóstico não invasivo, permite a detecção nefropatia precoce (14).

Bibliografia

1. Pau a K, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(3):371–402. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373792171\&nhttp://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
2. Carr A, Cooper DA. Adverse drug reactions Adverse effects of antiretroviral therapy. October [Internet]. 2010;356:1423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617255>
3. Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1443–51.
4. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170(2):229–38.
5. Izzedine H, Harris M, Perazella M a. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;5(10):563–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.142>
6. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2011;2011:1–11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/art/2011/562790/>
7. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabie A, et al. Risk Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-infected Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011;6(7):1700–7. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.09191010>
8. Rahmanian S. Outcomes of HIV-positive Patients with Renal Insufficiency on treatment with HAART at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. 2015;(0002443).
9. Morris AA, Baudouin S V, Snow MH. Renal tubular acidosis and hypophosphataemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Aids*. 2001;15(1):140–1.
10. Rodriguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002;13(8):2160–70. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000023430.92674.E5>
11. Akbar G, Feng J, Abbas N, Thiruveedi S. HIV Infection Itself may be a Cause of Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis without Hypergammaglobulinemia. 2014;4(1):522–8.
12. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2011;2011:1–11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/art/2011/354908/>
13. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS*. 2009;23(6):689–96.
14. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26(10):3224–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372250>
15. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int*. 2003;63(5):1618–31.
16. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, Szczech L a, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* [Internet]. 2005;67(4):1526–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780107>
17. Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS*. 2007;21(October 2006):409–21.
18. Adults H--infected. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults.

Anexos

Table 1: Antiretroviral medications and their adverse effects

Drug	Abbreviation	Dosage	Most common adverse effects	Comments
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)				
Zidovudine	AZT	400–600 mg/d, divided (i.e., administered bid)	Nausea, headache, rash, anemia, leukopenia, elevation of liver enzyme levels, elevation of lactic acid level, elevation of CPK level	Should not be combined with d4T
Lamivudine	3TC	150 mg bid	Neutropenia (rare)	
Didanosine	ddl	Body weight 35–49 kg: 100 mg bid Body weight > 50 kg: 200 mg bid	GI intolerance, pancreatitis, gout, reversible peripheral neuropathy	Should not be combined with ddC. Should be taken separately from food. Full daily dose can be given once daily
Didanosine-EC	ddl-EC	Body weight > 50 kg: 400 mg once daily		
Zalcitabine	ddC	0.75 mg tid	Reversible peripheral neuropathy, mouth ulcers, pancreatitis	Should not be combined with d4T or ddI. Relatively weak risk-benefit ratio limits usefulness
Stavudine	d4T	Body weight 40–60 kg: 30 mg bid Body weight > 60 kg: 40 mg bid	Reversible peripheral neuropathy, lactic acid elevation (rarely fatal)	Should not be combined with AZT
Tenofovir	TDF	300 mg once daily	GI upset, low phosphate levels	
Abacavir	ABC	300 mg bid	Hypersensitivity reaction, which may be characterized by fever, rash, myalgias, arthralgias, malaise	Reaction may be fatal if medication is continued or patient is rechallenged
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)				
Nevirapine	NVP	200 mg once daily for 2 wk, then increase to 200 mg bid	Rash, elevation of liver enzyme levels	Full daily dose can be given once daily
Delavirdine	DLV	400 mg tid	Rash	
Efavirenz	EFV	600 mg once daily (or 300 mg bid)	Central nervous system toxicity ("hangover," drowsiness), rash	
Protease inhibitors (PIs)*				
Saquinavir	SQV			
Brand Invirase	INV	Administer with RTV, with SQV/RTV ratio as follows: 400 mg/400 mg bid or 1000 mg/100 mg bid or 1600 mg/100 mg once daily	Elevation of liver enzyme levels	Very poor bioavailability unless combined with RTV. Better tolerability (e.g., GI) and similar pharmacokinetics to FTV when used with RTV boosting
Brand Fortovase	FTV	1200 mg tid. Alternatively, administer with RTV, with SQV/RTV ratio as follows: 1000 mg/100 mg bid or 1600 mg/100 mg once daily	GI toxic effects, elevation of liver enzyme levels	Better bioavailability than INV in the absence of RTV
Ritonavir	RTV	600 mg bid	GI upset, diarrhea, circumoral paresthesias, elevation of liver enzyme levels, hypertriglyceridemia	Most common use at present is as a PI booster at low doses (e.g., 100–400 mg/d)
Indinavir	IDV	800 mg tid. Can be given with RTV boosting: IDV 800 mg/RTV 100 mg bid	Elevation of liver enzyme levels, nephrolithiasis, hypertension, ingrown toenails, benign hyperbilirubinemia	
Lopinavir/ritonavir	LPV/RTV	3 capsules bid	GI upset	Two drugs combined in a single capsule. Dose should be increased to 4 capsules bid if used with EFV or NVP and in the presence of moderately to highly PI-resistant HIV virus
Amprenavir	APV	1200 mg bid. Can be given with RTV boosting: APV 600 mg/RTV 100 mg bid	Rash, GI upset	
Nelfinavir	NFV	750 mg tid	GI upset, mostly diarrhea	

Note: bid = twice daily, tid = 3 times daily, CPK = creatine phosphokinase, GI = gastrointestinal, EC = enteric coated.

*PIs have multiple drug interactions and may be associated with various metabolic adverse effects such as diabetes mellitus, hyperlipidemia or lipodystrophy (limb and face wasting and accumulation of abnormal fat deposits).

